

J. Clin. Chem. Clin. Biochem.
Vol. 15, 1977, pp. 425–429

Zur Interaktion von Phenprocoumon mit Chlordiazepoxid

Von A. Kinawi und Ingrid Baumgartl

Aus dem Institut für Biochemie und Molekularbiologie am Fachbereich Biologie der Freien Universität Berlin

(Eingegangen am 24. November 1976/14. März 1977)

Zusammenfassung: Der Einfluß von Chlordiazepoxid (Librium) auf die gerinnungshemmende Aktivität von Phenprocoumon (Marcumar) wurde an Ratten untersucht. Es ließ sich feststellen, daß das Psychopharmakon weder bei seiner alleinigen Verabreichung noch bei gemeinsamer Applikation mit Phenprocoumon einen Einfluß auf dessen gerinnungshemmende Aktivität, noch auf die normale Prothrombinzeit ausübt.

Die Prothrombinzeit verkürzt sich jedoch trotz anhaltender Zufuhr von Phenprocoumon nach Absetzung von Chlordiazepoxid.

Studies on the interactions of Phenprocoumon with Chlordiazepoxide in rats

Summary: The influence of Chlordiazepoxide (Librium) on the anticoagulating activity of Phenprocoumon (Marcumar) was investigated in rats. It was found that this psychotropic drug influences neither the anticoagulating activity nor the normal prothrombin-time when it is applied alone or together with Phenprocoumon. However, the prothrombin-time is shortened when Chlordiazepoxide is withdrawn and the feeding of Phenprocoumon is continued.

Einleitung

Die Ermittlung von Interaktionen oraler Antikoagulantien mit häufig verwendeten und zum Teil nicht rezeptpflichtigen Pharmaka ist hinsichtlich einer Störung der eingestellten Gerinnungsvalenz, wodurch lebensbedrohliche Zustände (Thrombosen bzw. Blutungen) auftreten können, von besonderer Bedeutung. Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurde, teils durch gezielte Forschung, teils durch zufällige klinische Beobachtung, die Interaktion oraler Antikoagulantien mit einer Reihe anderer Pharmaka festgestellt. So schwächen z. B. Barbiturate (1–3), Vertreter der Vitamin-K-Gruppe (4, 5), Chloralhydrat (6), 4-Aminoantipyrin (7) und nicht zuletzt einige Xanthinderivate (8) die gerinnungshemmende Aktivität oraler Antikoagulantien. Zu den Präparaten, die hingegen eine potenzierende Wirkung auf diese Aktivität ausüben, zählen u. a. Chloramphenicol, Chlortetracyclin, Neomycin (9), Pyrazole, Sulfonamide und Salicylate (1, 10–14).

Die Literaturangaben über eine mögliche Interaktion oraler Antikoagulantien auf Cumarinbasis mit den Benzodiazepinderivaten Chlordiazepoxid, Diazepam und Nitrazepam sind widersprüchlich. So wird von Dhawan

et al. (15) dem Chlordiazepoxid bereits ohne gleichzeitige Applikation von Antikoagulantien eine Prothrombinzeit-verkürzende Aktivität zugeschrieben, während die Benzodiazepinderivate nach Matis (16) keinen Einfluß auf die gerinnungshemmende Aktivität der Cumarinpräparate ausüben. Dagegen stellten andere Autoren (17–20) eine deutliche Interaktion fest. Schließlich messen O'Mally et al. (22) den Benzodiazepinderivaten einen nicht signifikanten Einfluß auf die gerinnungshemmende Aktivität der Cumarin-Präparate bei.

In einer vorangegangenen Arbeit (23) über die Interaktion von Phenprocoumon mit den oben erwähnten Benzodiazepinderivaten haben wir u. a. feststellen können, daß bei einmaliger oraler Applikation der einzelnen Benzodiazepine mit Phenprocoumon dessen gerinnungshemmende Aktivität durch Chlordiazepoxid nicht beeinflusst wird, während Diazepam und in besonderem Maße Nitrazepam eine Phenprocoumon-antagonistische Wirkung ausüben.

In der vorliegenden Arbeit befassen wir uns mit der Interaktion von Phenprocoumon mit Chlordiazepoxid nach längerdauernder Applikation.

Material und Methoden

Versuchstiere

Es wurden insgesamt 306 Ratten (BDX SPF) beiderlei Geschlechts mit einem Körpergewicht von 225 g (\pm 5 g) verwendet. Die Ratten erhielten vor und während der Versuche Altromin-Trockenfutter und Leitungswasser ad libitum, in dem während der Versuche die Pharmaka gelöst waren.

Applikation

Phenprocoumon und/oder Chlordiazepoxid wurden im Trinkwasser gelöst. Die Lösungen von Phenprocoumon und/oder Chlordiazepoxid wurden alle 48 h frisch hergestellt und den Versuchstieren in gereinigten, lichtgeschützten Flaschen angeboten und der Verbrauch kontrolliert.

Plasmagewinnung

Die Blutentnahme erfolgte unter Äthernarkose bei geöffnetem Thorax durch Herzpunktion. Jedem Tier wurden zweimal je 0,9 ml Blut in 1 ml-Plastikspritzen, die 0,1 ml Natriumcitratlösung (38 g/l) enthielten, entnommen. Die so gewonnenen Plasmen dienten zur Prothrombinzeit-Bestimmung nach Quick (25). Aus jedem Plasma wurden 2–3 Bestimmungen durchgeführt, dies entspricht 4–6 Bestimmungen aus den beiden Plasmaproben einer Ratte und 8–12 Bestimmungen für jeden, in den Abbildung 1–5 angegebenen Meßpunkt.

Ermittlung geeigneter Phenprocoumon-Konzentrationen im Trinkwasser

5 Gruppen zu je 2 Versuchstieren erhielten Phenprocoumon in einer Konzentration von 1, 2, 5, 10 bzw. 50 mg/l Trinkwasser. Die Blutentnahme erfolgte jeweils nach 48 h.

Prothrombinzeit unter dem Einfluß von Phenprocoumon (2 mg/l Trinkwasser)

Hierfür wurden 24 Ratten verwendet. Die Blutentnahme erfolgte alle 24 h bei je zwei Ratten.

Prothrombinzeit unter gleichzeitigem Einfluß von Phenprocoumon (2 mg/l Trinkwasser) und Chlordiazepoxid (2,5 mg/l Trinkwasser)

Der zuletzt beschriebene Versuch wurde hier wiederholt, wobei Phenprocoumon und Chlordiazepoxid dem Trinkwasser zugesetzt wurden.

Phenprocoumonwirkung nach Absetzen von Chlordiazepoxid

Um eine eventuelle Beeinflussung der Wirkung von Phenprocoumon nach Absetzen von Chlordiazepoxid zu ermitteln, wurden zwei Versuchsreihen mit je 86 Ratten durchgeführt.

Die Versuchstiere der ersten Versuchsreihe wurden in drei Gruppen eingeteilt. Angaben über die Behandlung der Versuchstiere sowie ihre Einteilung sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Die Versuchstiere der zweiten Versuchsreihe wurden wie die der ersten eingeteilt und behandelt, wobei jedoch die Phenprocoumonkonzentration bei 1 mg/l Trinkwasser lag.

Phenprocoumonwirkung nach Vorbehandlung mit und nach Absetzen von Chlordiazepoxid

Zur Ermittlung der Phenprocoumonwirkung nach Vorbehandlung mit Chlordiazepoxid sowie nach Absetzen des Psychopharmakons wurde der folgende Versuch mit 56 Ratten durchgeführt.

Die Versuchstiere wurden in drei Gruppen eingeteilt. Angaben über Behandlung sowie Einteilung der Versuchstiere sind der Tabelle 2 zu entnehmen.

Prothrombinzeit ohne Einwirkung von Pharmaka

Von 20 unbehandelten Ratten wurden je Woche 5 Ratten zur Plasmagewinnung (Normalwert-Kontrolle) herangezogen.

Ergebnisse

Der Verbrauch an Trinkwasser lag je Ratte bei 15 ml/24 h. Dies entspricht einer Inkorporation je Ratte von 0,03 mg/24 h Phenprocoumon und/oder 0,0375 mg/24 h Chlordiazepoxid bzw. 0,015 mg/24 h Phenprocoumon. Die mit verschiedenen Phenprocoumonkonzentrationen im Trinkwasser erzielten Prothrombinzeiten sind in Abbildung 1 graphisch dargestellt. An dem Verlauf der Kurve läßt sich erkennen, daß nur in dem Konzentrationsbereich von 1–5 mg/l Phenprocoumon im Trinkwasser die gerinnungshemmende Aktivität linear zur Erhöhung der Phenprocoumonkonzentration steigt, während eine starke Erhöhung der Konzentration des Antikoagulans (5–50 mg/l) nur noch zu einer relativ geringen Verstärkung der gerinnungshemmenden Aktivität führt.

An Hand dieser Ergebnisse und auf Grund hier nicht beschriebener Vorversuche zur Ermittlung einer geeig-

Tab. 1. Versuchsanordnung zur Ermittlung der Wirkung von Phenprocoumon nach Absetzen von Chlordiazepoxid.

Gruppe	Anzahl der Versuchstiere	Im Trinkwasser gelöst			Blutentnahme (je 2 Ratten)
		Phenprocoumon (2 mg/l)	Phenprocoumon (2 mg/l) und Chlordiazepoxid (2,5 mg/l)	Phenprocoumon (2 mg/l)	
1.	28	vom 1. bis 14. Tag	—	—	alle 24 h nach Versuchsbeginn
2.	30	vom 1. bis 14. Tag	vom 14. bis 29. Tag	—	vom 15. Tag an alle 24 h
3.	28	vom 1. bis 14. Tag	vom 14. bis 24. Tag	vom 24. bis 38. Tag	vom 25. Tag an alle 24 h

Tab. 2. Versuchsanordnung zur Ermittlung der Wirkung von Phenprocoumon nach Vorbehandlung mit Chlordiazepoxid sowie nach Absetzen des Psychopharmakons.

Gruppe	Anzahl der Versuchstiere	Im Trinkwasser gelöst			Blutentnahme (je 2 Ratten)
		Chlordiazepoxid (2,5 mg/l)	Phenprocoumon (2 mg/l) und Chlordiazepoxid (2,5 mg/l)	Phenprocoumon (2 mg/l)	
1.	10	vom 1. bis 20. Tag	—	—	am 2., 4., 8., 16. und 20. Tag
2.	26	vom 1. bis 20. Tag	vom 20. bis 33. Tag	—	vom 21. Tag an alle 24 h
3.	20	vom 1. bis 20. Tag	vom 20. bis 29. Tag	vom 29. bis 39. Tag	vom 30. Tag an alle 24 h

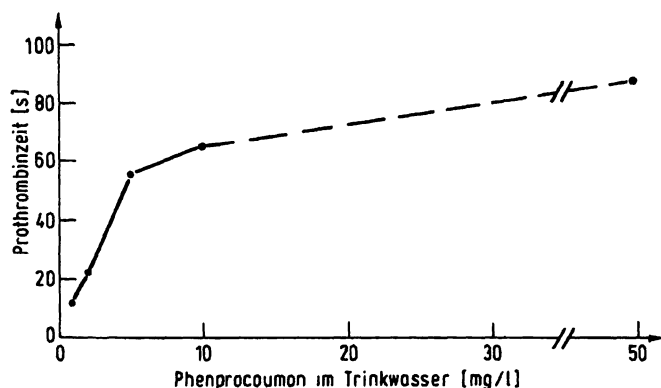


Abb. 1. Abhängigkeit der Prothrombinzeit von der Phenprocoumon-Konzentration im Trinkwasser.

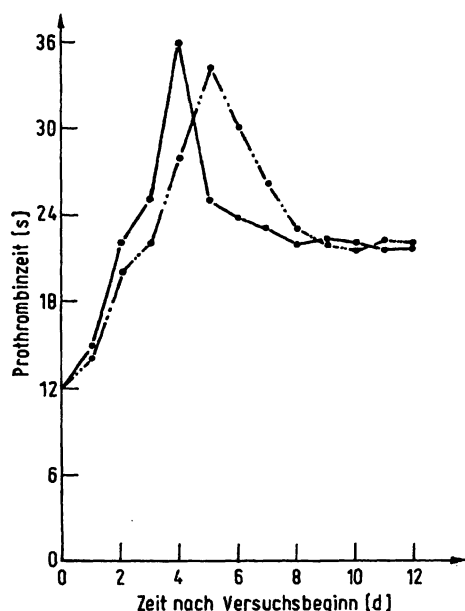


Abb. 2. Änderung der Prothrombinzeit unter dem Einfluß von Phenprocoumon (2 mg/l) im Trinkwasser (---) sowie Phenprocoumon (2 mg/l) und Chlordiazepoxid (2,5 mg/l) im Trinkwasser (—).

neten Prothrombinzeit für eine wochenlang anhaltende Steady-State-Phase wurde eine Phenprocoumon-Konzentration von 2 bzw. 1 mg/l Trinkwasser für die Durchführung der Versuche gewählt.

Die Prothrombinzeiten unter dem Einfluß von Phenprocoumon allein bzw. mit Chlordiazepoxid gemeinsam sind in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Es läßt sich feststellen, daß die Einstellung einer gleichbleibenden Prothrombinzeit (22 s) im Falle der gleichzeitigen Anwendung von Phenprocoumon und Chlordiazepoxid mit einer Verzögerung eintritt. Die Phenprocoumonwirkung (2 bzw. 1 mg/l Trinkwasser) nach Absetzen von Chlordiazepoxid ist in den Abbildungen 3 bzw. 4 graphisch dargestellt. Beide Versuche lassen deutlich erkennen, daß die eingestellte Prothrombinzeit durch die zusätzliche Zufuhr von Chlordiazepoxid unbeeinflusst bleibt, während der darauffolgende Entzug des Psychopharmakons zu einem raschen Absinken der Prothrombinzeit führt.

Die Phenprocoumonwirkung nach Vorbehandlung mit und nach Absetzen von Chlordiazepoxid ist in Abbildung

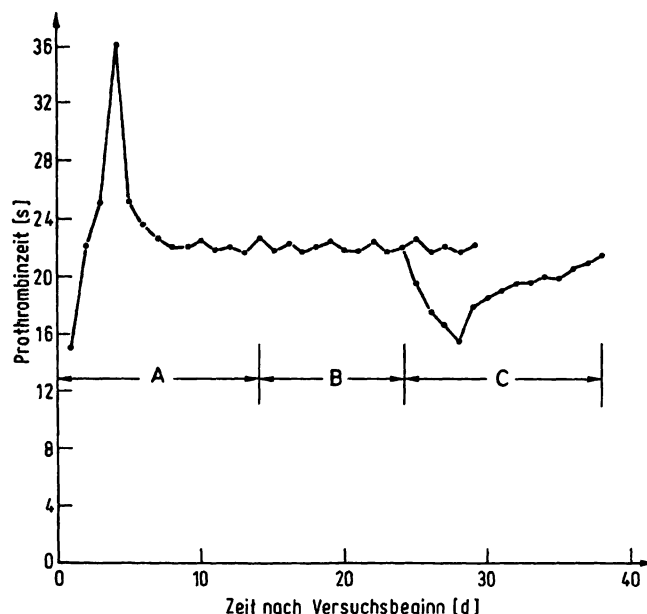


Abb. 3. Änderung der Prothrombinzeit:

Periode A: unter dem Einfluß von Phenprocoumon (2 mg/l) im Trinkwasser.

Periode B u. C (der obere Teil der Kurve): unter dem Einfluß von Phenprocoumon (2 mg/l) und Chlordiazepoxid (2,5 mg/l) im Trinkwasser.

Periode C (der untere Teil der Kurve): unter dem Einfluß von Phenprocoumon (2 mg/l) im Trinkwasser.

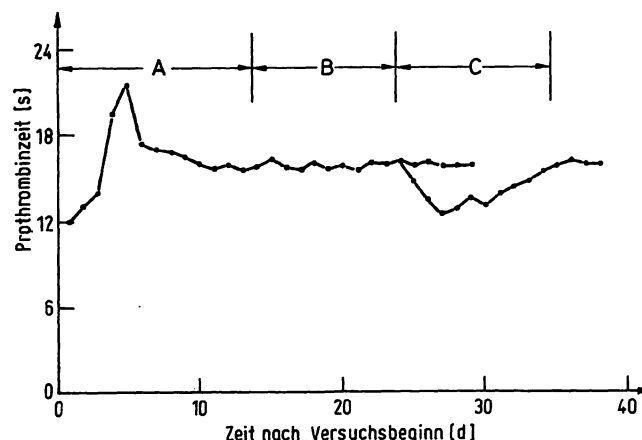


Abb. 4. Änderung der Prothrombinzeit:

Periode A: unter dem Einfluß von Phenprocoumon (1 mg/l) im Trinkwasser.

Periode B und Periode C (der obere Teil der Kurve): unter dem Einfluß von Phenprocoumon (1 mg/l) und Chlordiazepoxid (2,5 mg/l) im Trinkwasser.

Periode C (der untere Teil der Kurve): unter dem Einfluß von Phenprocoumon (1 mg/l) im Trinkwasser.

5 wiedergegeben. Hieraus läßt sich ersehen, daß die 20tägige Vorbehandlung der Versuchstiere mit Chlordiazepoxid die Einstellung der Prothrombinzeit (22 s) zwar verzögert, jedoch nicht verändert. Weiterhin ist zu beachten, daß das Psychopharmakon während der ersten 20 Tage der Versuchsdauer keinen Einfluß auf die Prothrombinzeit zeigte. Der Schwankungsbereich der einzelnen Prothrombinzeit-Bestimmungen betrug $\pm 0,5$ s.

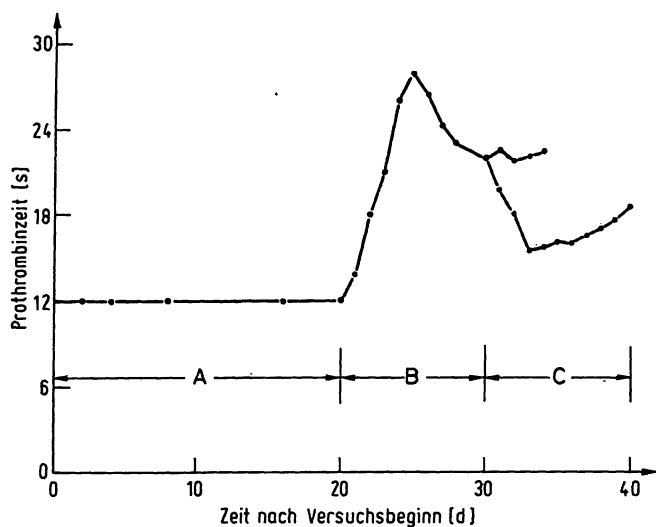


Abb. 5. Einfluß von:

Periode A: Chlordiazepoxid (2,5 mg/l) im Trinkwasser.
 Periode B und C (der obere Teil der Kurve): Chlordiazepoxid (2,5 mg/l) und Phenprocoumon (2 mg/l) im Trinkwasser.
 Periode C (der untere Teil der Kurve): Phenprocoumon (2 mg/l) im Trinkwasser auf die Prothrombinzeit.

Diskussion

Die Festlegung einer Phenprocoumon-Konzentration von 2 mg/l Trinkwasser gewährleistete eine gleichbleibende Prothrombinzeit von 22 s. Dies entspricht einer Gerinnungswalenz von 26% und liegt somit im therapeutischen Bereich. Weiterhin wurde durch Einstellung dieser Prothrombinzeit keine Änderung bei den Versuchstieren hinsichtlich ihres Verhaltens in Bezug auf die Wasseraufnahme festgestellt.

Die von Dhawan et al. (15) festgestellte Beeinflussung der Prothrombinzeit durch Chlordiazepoxid konnte von uns nicht bestätigt werden. Hierzu muß jedoch erwähnt werden, daß von den 58 mit Chlordiazepoxid behandelten Ratten nur 10 auf eine mögliche Beeinflussung der Prothrombinzeit untersucht wurden.

Durch Vergleich der in den Abbildungen 3 und 4 dargestellten Versuchsergebnisse läßt sich zeigen, daß

der beobachtete Einfluß von Chlordiazepoxid nach dessen Entzug um so stärker in Erscheinung tritt, je geringer die während der Behandlung mit Phenprocoumon erzielte gerinnungshemmende Wirkung ist.

Auf der Suche nach Erklärungen für die Interaktion der einzelnen Benzodiazepinderivate mit Antikoagulantien auf Cumarinbasis wurden hauptsächlich eine Beschleunigung der Biotransformation der Antikoagulantien, eine direkte Beeinflussung der Synthese der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren, eine Veränderung der Verteilung der Antikoagulantien, eine Beeinflussung der Vitamin-K-produzierenden Darmflora und eine Änderung der Antikoagulantien-Plasma-eiweißbindung in Erwägung gezogen (17–23).

Die Berücksichtigung der biologischen Halbwertszeiten der Vitamin-K-abhängigen Gerinnungsfaktoren (dies ist z. B. für Faktor VII 0,5–5,0 h) (25–28) sowie der Tatsache, daß hier die Interaktion nicht während der Behandlung, sondern erst nach Absetzen der Benzodiazepinderivate in Erscheinung tritt, stellt die oben erwähnte Erwägung als mögliche Mechanismen dieser Interaktion in Frage. Andererseits läßt sich der beobachtete Effekt nicht durch eine Änderung der Trinkwasseraufnahme der Tiere begründen, da diese während aller Versuchsperioden gleich liegt. Sollten diese Erwägungen vereinzelt oder gemeinsam als mögliche Ursache für diese Interaktion angenommen werden, müßten die Benzodiazepinderivate sowohl während ihrer alleinigen als auch gemeinsamen Applikation mit oralen Antikoagulantien eine Änderung der Gerinnungswalenz hervorrufen. Dies ist jedoch, abgesehen von den Ergebnissen von Dhawan (15), nicht der Fall. Unserer Ansicht nach könnten die Ursachen dieser Interaktion in der Veränderung der Steady-State-Verhältnisse nach Absetzen der Benzodiazepinderivate zu suchen sein. Diese Vermutung ist Gegenstand noch nicht abgeschlossener Arbeiten.

Danksagung

Unser Dank gilt der Firma Hoffmann-La Roche AG, Grenzach-Wyhlen, und dem Fonds der Chemischen Industrie für Sachbeihilfen, sowie Herrn R. Auste für seine Hilfe bei der Pflege der Versuchstiere.

Literatur

- Dayton, P. G., Tarcan, Y., Chenkin, T. & Weier, M. (1961), *J. Clin. Invest.* 40, 1797–1802.
- Burns, J. J. (1964), *Am. J. Med.* 37, 327–331.
- Goss, J. E. & Dickhaus, D. W. (1965), *New Engl. J. Med.* 273, 1094.
- Almquist, H. J. & Stockstad, E. L. R. (1935), *J. Biol. Chem.* 111, 105.
- McFarlane, W. D., Graham, W. R. & Hall, G. (1931), *J. Nutr.* 4, 331.
- Cucinell, S. A., Odessky, L., Weiss, M. & Dayton, P. G. (1966), *J. Am. Med. Ass.* 197, 366–368.
- Oakley, D. P. & Lautsch, H. (1963), *Lancet*, 11, 1231.
- Field, J. B., Larsen, E. G., Spero, L. & Link, K. P. (1944), *J. Biol. Chem.* 156, 725.
- Magid, E. (1962), *Scand. J. Clin. Invest.* 14, 565–566.
- Pestalozzi, H., Clauss, A. & Sigg, A. (1956), *Helv. Med. Acta* 23, 589.
- Fox, S. L. (1964), *J. Am. Med. Ass.* 188, 320–321.
- Mayer, G. A. (1965), *Can. Med. Ass. J.* 93, 1042.
- Sigg, A., Pestalozzi, H., Clauss, A. & Koller, F. (1956), *Schweiz. Med. Wochenschr.* 86, 1194.
- Achenbach, W. (1964), *Internist* 5, 82–88.
- Dhawan, B. N., Mathur, G. B. & Rajvanshi, V. S. (1969), *Ber. Physiol., Physiol. Chem. Pharmakol.* 304, 410.

16. Matis, P. (1964), *Thromb. Diath. Haemorrh.* 12, 33–38.
17. Schunter, C. & Held, H. (1975), *Medical Tribune (Ausg. Deutschland)* 10, 3.
18. Taylor, P. J. (1967), *Arizona Med.* 24, 697–699.
19. Medical News (1970), *J. Am. Med. Ass.* 213, 1251–1252.
20. Schunter, C. & Held, H. (1975), Beeinflussung der Wirkung von Phenprocoumon durch Diazepam und Rifampicin. Vortrag bei der Westdeutschen Internistentagung in Braunlage, 26.–28. 6. 1975.
21. Sigell, L. P. & Flessa, H. C. (1971), *J. Am. Med. Assoc.* 214, 2035–2038.
22. O Mally, K., Stevenson, H. & Ward, C. (1974), *Drug Interactions*, p. 309, Raven Press, New York.
23. Kinawi, A. & Baumgartl, I. (1976), *Arzneim. Forsch.* 26, 2019–2023.
24. Quick, A. J., Stanley-Braun, M. & Bancroft, F. W. (1935), *Am. J. Med. Sci.* 190, 501.
25. Aggler, P. M. (1961), *Transfusion* 1, 71.
26. Hoag, M. S., Aggler, P. M. & Fowell, A. H. (1960), *J. Clin. Invest.* 39, 554–563.
27. Frick, P. G. (1968), *Acta Haemat.* 19, 20.
28. Hicks, N. D. & Bonnin, J. A. (1959), *Brit. J. Haemat.* 5, 194–202.

Ass. Prof. Dr. A. Kinawi
Freie Universität Berlin
Fachbereich Biologie, WE 03
Ostpreußendamm 111
D-1000 Berlin 45

